

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
професора кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України Бенци Тетяни Михайлівни
на дисертаційну роботу Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу
артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини», яку подано
до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.022 у Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина»

Актуальність теми дисертації.

Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце в структурі смертності, підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Відмінною особливістю АГ є висока частота коморбідності. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну або декілька супутніх патологій. Коморбідність призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер і тяжкість ускладнень, нерідко ускладнює діагностику, впливає на цільові значення артеріального тиску (АТ) і особливості вибору антигіпертензивних препаратів.

Одним із факторів ризику, який відіграє важливу роль в патогенезі, але недостатньо вивчений щодо розвитку та прогресування АГ, є наявність дисплазії сполучної тканини (ДСТ). ДСТ – це генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини, призводять до порушення формування органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології. Характер успадкування ДСТ – полігенно-мультифакторіальний (захворювання зі спадковою схильністю), коли мутації великої кількості генів, випадкова перекомбінація алелей від батька та матері кожен раз призводять до формування нового унікального генотипу.

Пацієнти з ДСТ частіше мають артеріальну гіпотонію або нейроциркуляторну дистонію, але в подальшому часто у цих молодих людей формується синдром АГ. Основа формування АГ, поєднаної з ДСТ – дисфункція судинного ендотелію артеріального кровообігу, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня важкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності.

Тому дослідження багатогранних патофізіологічних механізмів та чинників прогресування патологічного процесу при поєднанні ДСТ та АГ потребує індивідуального підходу, вдосконалення комплексної діагностики (клінічних, генеалогічних і лабораторно-інструментальних досліджень) та лікування з урахуванням обох наявних патологій.

Таким чином, обрана дисертантом тема є актуальною та дискусійною, оскільки присвячена дослідженню перебігу АГ за наявності ДСТ, а саме – підвищенню ефективності діагностики хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників неспецифічного системного запалення (С-реактивний протеїн (СРП), серомукоїд (СМ), інтерлейкіни (ІЛ) -1 бета (1 β), ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α)), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектра крові, сечової кислоти (СК), результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів та розробці алгоритму оцінки ризику розвитку АГ за наявності ДСТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Рак Н.О. виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512, терміни виконання 2016-2020 рр.), співвиконавцем якої є дисертант.

Наукова новизна дисертаційного дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що дисертанту вдалось, з одного боку, з'ясувати особливості перебігу АГ, поєднаної з ДСТ, та, з другого, довести, що ДСТ є одним із вагомих факторів ризику виникнення АГ.

Автором з'ясовано, що між тяжкістю перебігу ДСТ та ступенем АГ наявний прямий кореляційний зв'язок. Встановлено, що коморбідна патологія супроводжується активацією неспецифічного системного запалення, а вираженість змін сполучної тканини, згідно значень оксипроліну, збільшується із зростанням ступеня АГ. З'ясовано також, що характерними для хворих з АГ, поєднаною з ДСТ, є атерогенна дисліпідемія та безсимптомна гіперурикемія, які теж можна розцінювати як фактори ризику виникнення АГ.

Автором вперше розроблена бальна шкала оцінки кожної ознаки ДСТ та опрацьовано алгоритм ризику виникнення АГ за наявності ДСТ.

Практична значимість дисертаційного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне та теоретичне значення, адже доповнюють наукові знання про особливості клінічного перебігу АГ, поєднаної з ДСТ. Дисертантом надані рекомендації щодо покращення первинної профілактики АГ за наявності ознак ДСТ та з цією метою запропоновано прогностичну шкалу з бальною оцінкою ознак ДСТ. Для вдосконалення контролю за перебігом коморбідної патології автор рекомендує визначати в таких хворих активність системного запалення (згідно значень СРП, ряду інтерлейкінів, ФНП- α), вміст у крові оксипроліну, показники ліпідного обміну, СК.

Рекомендації по практичному використанню результатів дисертаційного дослідження обґрунтовані і підтверджені; їх впроваджено у лікувально-профілактичну роботу та наукову діяльність клінік кафедри терапії та сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри терапії та сімейної

медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», в клінічну практику денного стаціонару комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», терапевтичного відділення центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, кардіологічного відділення Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології та кардіологічного відділення Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність та обґрунтованість дисертаційного дослідження, висновків та практичних рекомендацій доведено на основі обстеження достатньої кількості пацієнтів (100 хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, репрезентативних за віком і статтю, та 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ). Обстеження пацієнтів та встановлення діагнозів проводилося з урахуванням рекомендацій МОЗ України на засадах доказової медицини.

Обрані дисертантом методи, методики та розрахунки є ґрунтовними, а робота виконана на досить високому методологічному рівні. Це, зокрема, загальноклінічні, із з'ясуванням зовнішніх та внутрішніх ознак ДСТ; лабораторні, з визначенням показників рівня неспецифічного системного запалення (СРП, СМ;

ІІ-1β, ІІ-6, ІІ-8; ФНП-α), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектру крові, вмісту в крові СК; інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове дуплексне дослідження сонних та хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи); консультацій лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог). Зібрані здобувачем дані опрацьовані за допомогою сучасних методів статистичної обробки та є достовірними. Дослідження виконане з дотриманням Порядку проведення наукових досліджень і експертних розробок із залученням людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України та міжнародних норм.

Дисертант грамотно та змістовно оформила основні положення дисертаційної роботи та отримані результати, коротко відобразила їх у висновках та сформулювала практичні рекомендації, які є достовірними та обґрунтованими.

Оцінка структури та змісту дисертації.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 року №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Виконана українською мовою на 212 сторінках, ілюстрована 33 таблицями, 19 рисунками, 1 формулою. Включає анотації (українською і англійською мовами), список опублікованих праць автора, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Перелік використаної літератури містить 280 найменувань (174 кирилицею та 106 латиницею), представлені широким діапазоном наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

Вступ викладений на 8 сторінках, на яких коротко висвітлено актуальність та обґрунтування обраної теми, сучасний стан проблеми АГ, поєднаної з ДСТ, зв'язок теми з науковою роботою кафедри, сформульовані мета та завдання дослідження, лаконічно та змістовно висвітлені наукова новизна та практичне

значення роботи, особистий внесок дисертанта у проведенні наукових досліджень, наведена інформація про апробацію результатів дослідження, кількість наукових праць, а також відомості про структуру та обсяг дисертації.

У першому розділі дисертантом проведено огляд вітчизняної та зарубіжної літератури. Хоча звернути увагу, що більшість літературних джерел є сучасними, їхня давність становить не більше 5 років. Особливу увагу приділено проблемі АГ як найпоширенішій хворобі системи кровообігу та ДСТ, чисельність якої невпинно зростає. Дисертант відмічає, що перебігу коморбідної патології – АГ, поєднаної з ДСТ, присвячені лише поодинокі дослідження, а тому розв'язання завдань, передбачених дисертаційною роботою, є важливим як для теоретичної, так і для практичної медицини. В кінці розділу дисертант підводить підсумки опрацьованої літератури та обґрунтовує актуальність обраної теми.

Другий розділ присвячений висвітленню матеріалів та методів дослідження. Чітко описано дизайн дослідження, час і місце його проведення, наведені критерії включення у дослідження та критерії виключення, подана клінічна характеристика обстежених пацієнтів, яка відображена досить детально, зокрема проведено співставлення груп залежно від ступеня важкості АГ II стадії, поєднаної з ДСТ та групи контролю, відповідність дослідження вимогам біоетики, використані методи та методики, способи статистичної обробки результатів.

Результати власних спостережень представлені дисертантом у чотирьох розділах.

Третій розділ висвітлює виявлені в досліджуваних хворих зовнішні (підрозділ 3.1) та внутрішні ознаки ДСТ (підрозділ 3.2). Дисертант виділяє ознаки, характерні для кожного ступеня АГ, оцінює їх прогностичну цінність у балах і формує шкали оцінки ризику виникнення АГ 1 і 2 ступенів, а в таких осіб – ризику виникнення АГ 3 ступеня (підрозділ 3.3). Залежно від кількості набраних балів дисертант виділяє низький, середній, високий і дуже високий ступені ризику виникнення АГ за наявності ДСТ і підсумовує, що ступінь важкості ДСТ визначає важкість перебігу АГ, а отже, й частоту виникнення серцево-судинних ускладнень.

У четвертому розділі дисертант наводить дослідження активності неспецифічного системного запалення, згідно динаміки значень СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α в периферичній крові (підрозділ 4.1), а також аналізу змін вмісту оксипроліну в сироватці крові (підрозділ 4.2). Автор з'ясовує, що середні значення показників системного запалення у всіх групах хворих достовірно перевищують референтні значення, а активність системного запалення достовірно зростає в міру підвищення АТ і може бути розцінена як предиктор виникнення серцево-судинних подій у цієї когорти хворих.

Дисертантом констатоване у всіх групах хворих також і достовірно зростання середніх значень вільного оксипроліну, який на сьогоднішній день розглядається як специфічна ознака ДСТ. Відмічено, що рівень загального оксипроліну найчастіше зростає серед хворих III групи, у порівнянні з I ($p < 0,001$) та II групами ($p = 0,078$). Автор підкреслює, що такі зміни можуть вказувати на переважання патологічних процесів у сполучній тканині саме за наявності АГ III ступеня.

П'ятий розділ містить результати дослідження показників ліпідного обміну та СК. Автор встановлює наявність атерогенної дисліпідемії та достовірно зростання середніх значень СК плазми крові у всіх групах хворих.

У шостому розділі дисертант аналізує результати ДМАТ у досліджуваних хворих. Здобувач з'ясовує, що середні значення САТ і ДАТ впродовж і денного, і нічного періодів доби у всіх групах хворих достовірно перевищували нормальні значення. Такі ж зміни спостерігали і з боку індексу часу, індексу навантаження тиском, пульсового тиску, частоти серцевих скорочень. Автор відмічає, що, згідно значень добового індексу, оптимальний ступінь зниження нічного АТ (профіль «dipper») спостерігався лише у 21,05% осіб I групи, 43,75% – II та 20,41% – III.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» структурований, змістовний. Дисертантом детально описано наукову дискусію та проведено порівняння отриманих нею результатів з даними вітчизняних та зарубіжних науковців, стверджуючи таким чином, що власне дослідження має

наукову новизну і практичне значення. Закінчується розділ узагальненням всієї дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації відображають основні результати та практичну значущість дисертаційної роботи. Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням роботи, є науково обґрунтованими та доповнені істотними статистичними результатами.

Список використаних літературних джерел достатній (280 посилань, з них 174 вітчизняних та 106 зарубіжних), які оформлені згідно вимог МОН України в алфавітному порядку.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю, серед яких 14 статей, в яких викладені основні наукові результати (7 – у фахових наукових виданнях України, 5 – в інших періодичних виданнях України, 2 – у закордонних періодичних виданнях, одне з яких включене до міжнародної наукометричної бази даних Scopus); праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (24 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій) та праці, які додатково відображають наукові результати дисертації (1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та отримано 1 патент на корисну модель).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Отримані результати дисертаційного дослідження є достовірними та можуть бути використані у медичній практиці та впроваджені у навчальний процес закладів вищої медичної освіти.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Наукова робота виконана якісно, матеріали викладені логічно та послідовно. В процесі ознайомлення з дисертацією виявлені незначні стилістичні та орфографічні помилки. Деякі таблиці дублюють інформацію, що міститься у тексті роботи, певні розділи перевантажені табличним матеріалом. Однак перераховані недоліки не знижують наукової цінності дисертації.

У науковій дискусії запропоновані наступні запитання:

1. У сучасній науковій літературі зустрічаються поняття «супутні захворювання», «поліморбідність», «коморбідність». Чи є ці поняття синонімами або ні?

2. Як Ви поясните підвищення вмісту СК у досліджуваних групах? Які патологічні ефекти гіперурикемії Ви спостерігали?

3. Яке лікування з урахуванням обох наявних патологій (АГ та ДСТ) отримували пацієнти, включені до дисертаційного дослідження?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, опублікованих наукових статей не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини» є оригінальним.

Висновок про відповідність дисертаційного дослідження вимогам, представленим на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Рак Наталії Олегівни «Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина», галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України Заремби Євгенії Хомівни є самостійним завершеним науковим дослідженням, що вирішує одну з актуальних проблем сучасної медицини, а саме вивчення особливостей клінічного перебігу АГ, поєднаної з ДСТ з метою покращення діагностики та первинної профілактики АГ.

За своєю актуальністю, новизною, практичною цінністю, обсягом проведених досліджень, достовірністю отриманих результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Рак Наталії Олегівни

«Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини» повністю відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, який затверджений Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри терапії
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Т. М. Бенца

